FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

471

ANNÉE 1970 THÈSE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernard, Henri, Louis BONNEFOND

Né le 26 Février 1940 à Pantin (93)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'AZATHIOPRINE DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS

A propos de 20 cas

Président : Monsieur R. DEGOS (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Bernard, Henri, Louis BONNEFOND
Né le 26 février 1940 à Pantin (93)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

L'AZATHIOPRINE DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS

A propos de 20 cas

-:-

Président : Monsieur R. DEGOS (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0095

A mon père

A ma mère

En remerciement pour leur
dévouement constant et le
soutien qu'ils m'apportent

Qu'ils trouvent ici un bien
modeste témoignage de mon
infinie tendresse

A mes grand-mères

Avec toute mon affection

A mes amis

Qu'ils soient assurés de mon attachement

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur R. DEGOS

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques

Médecin de l'Hôpital St-Louis

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse

En témoignage de respect et de gratitude

A Monsieur le Professeur J. HEWITT

Maître de Conférence agrégé

Dermatologiste de l'Hôpital Broca

Qui a bien voulu nous confier
le sujet de cette thèse

En témoignage de notre profonde
reconnaissance et de notre
respectueux attachement

A Monsieur le Docteur J.-P. ESCANDE

Chef de Clinique-Assistant

Dont les conseils et la bienveillance m'ont permis de mener à bien cette thèse

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde et amicale reconnaissance

A Mademoiselle le Docteur M. LEIBOWITCH

Chef de Clinique-Assistante

Qui nous a apporté son aide précieuse

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur M. PESTEL

Monsieur le Docteur J. HEPP
et son Assistant le Docteur H. BISMUTH

Monsieur le Docteur PIERRE-BOURGEOIS
et son Assistant le Professeur Agrégé J. ROGE

Monsieur le Professeur Agrégé P. DEBRAY

Monsieur le Professeur Agrégé THOYER-ROZAT

Monsieur le Professeur Agrégé J. HEWITT

Monsieur le Professeur R. DEGOS

A mes Professeurs

L'AZATHIOPRINE DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS

A propos de 20 cas

-:-

INTRODUCTION

- Les thérapeutiques du psoriasis sont nombreuses, mais aucune à ce jour n'est spécifique.

Bien que la bénignité habituelle de l'affection ne mette en règle pas en cause le pronostic vital, il existe cependant fréquemment un préjudice esthétique notoire et le retentissement psychologique peut être intense.

- La nécessité de traitements actifs et maniables apparaît donc clairement. Et il est parfois utile dans certaines formes chroniques et rebelles à toutes les thérapeutiques classiques, de faire appel à des drogues, qui, bien que non inoffensives, peuvent lorsqu'elles sont employées dans des conditions particulières de sécurité apporter une amélioration notoire.

- Parmi ces traitements, les immunodépresseurs ont été [illegible] avec des résultats incontestables; mais les conditions difficiles de leur emploi, leurs risques toxiques limitent leur utilisation, et leur mode d'action reste encore une énigme.

- Leur rôle bénéfique étant reconnu, le problème est de trouver un corps qui, pour des propriétés équivalentes, soit d'administration la plus commode et de moindre toxicité

- C'est pourquoi, il a été choisi dans le service de notre Maître le Professeur HEWITT, de traiter certains psoriasiques par l'Azathioprine : immunodépresseur des plus utilisés dans les suites des greffes; dont on commence à bien posséder le maniement et à connaître les inconvénients à longue échéance.

- Nous exposons donc les résultats obtenus. Notre expérience, qui bien que limitée, n'en apparaissant pas moins encourageante.

-:-

L'AZATHIOPRINE

- Dans le groupe des agents cytotoxiques immuno-dépresseurs, l'Azathioprine fait partie des antimétabolites; drogues entraînant la formation d'acides nucléiques dénaturés en se substituant à certains de leurs composants avec lesquels ils entrent en compétition en raison de leur parenté structurale.

- Ces anomalies de synthèse des immunoglobulines et plus généralement des protéines ont outre la suppression de la synthèse d'anticorps des effets cellulaires variés qui interviennent également dans la dépression de la réponse immunitaire. Inhibition des mitoses par inhibition de la synthèse du DNA Action cytotoxique sur les lymphocytes.

- La cytotoxité des drogues antimétaboliques qui résume l'essentiel de leur efficacité dans les affections malignes s'exerce également sur les cellules des tissus adultes normaux dont la potentialité physiologique de régénérescence est rapide.

- Parmi les antimétabolites, l'Azathioprine entre dans le cadre des antipuriques.

Ceux-ci interfèrent avec les premières étapes de la synthèse purique en entravant la formation du D.N.A. et du R.N.A.Ils entraînent surtout une dépression des synthèses protéiques et une inhibition des mitoses. Leur toxicité intervenant assez peu aux doses auxquelles ils sont utilisés.

Il n'y a pas de différence fondamentale d'action entre lesdifférents antipuriques, il y a même des interconversions in-vivo entre les différents corps.

Les antipuriques possèdent en outre des propriétés anti-inflammatoires intenses.

CARACTERES CHIMIQUES

L'Azathioprine est la (methyl-I nitro-4 imidazolyl-5 thio) 6-purine, dérivé hétéro-

cyclique de la 6-mercapto-purine dans laquelle un noyau imidazol substitué prend la place de l'hydrogène du groupe sulfhydrile.

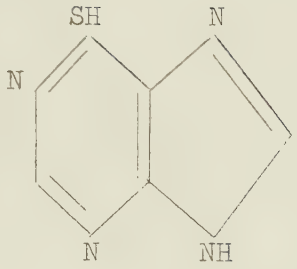
voir formule ci-contre

PHARMACOLOGIE

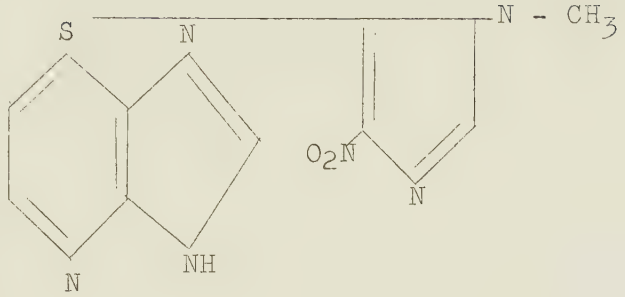
L'Azathioprine est décomposée in-vitro par les dérivés sulfhydrilés tels que le glutathion ou par les alcalis forts en 6-mercaptopurine. Cette même transformation se fait également dans l'organisme, mais ne suffit pas pour justifier de toutes ses propriétés. La moitié de l'Azathioprine est éliminée au bout de 24 heures sous forme du produit pur et de ses métabolites y compris la 6-mercaptopurine.

- Le métabolisme de l'Azathioprine est chez l'homme plus complet que chez d'autres espèces. Il est en définitive très proche de celui de la 6-mercaptopurine . Catabolisée, elle donne naissance à différents composés oxydés et méthylés parmi lesquels le dérivé urinaire le plus important est l'acide thiourique inactif. La conversion étant progressive, l'action est lente et régulière et ne pourrait être obtenue avec la 6-mercaptopurine.

- L'effet de l'Azathioprine apparaît au bout de deux à trois jours de traitement et persiste pendant un temps égal à celui de son administration.



6-Mercaptopurine



Azathioprine

CIRCULATION DANS L'ORGANISME

- La circulation de l'azathioprine dans l'organisme a été étudié à l'aide de l'administration en intrapéritonéale chez la souris, le corps contenant une molécule de soufre marqué S 35. Dans aucun tissu, on n' a remarque de concentration anormalement élevée.

- Les expériences ont montré qu'au cours des deux premières heures suivant l'absorption de l'Azathioprine, le taux du soufre marqué dans le foie et les intestins est une fois 1/2 à deux fois supérieur au taux plasmatique. Quatre heures après, la concentration du S 35 est supérieure dans les intestins, atteignant trois fois 1/2 celle du plasma. Dans les reins, la rate, les poumons et les muscles, les concentrations sont identiques ou inférieures à celle du plasma. On retrouve un peu de S marqué dansle tissu cérébral .

Bien que le catabolisme de l'Azathioprine se fasse principalement par destruction métabolique,de petites quantités de drogue intacte et de 6-mercaptopurine sont éliminées par le rein; et les effets biologiques peuvent être majorés en cas d'insuffisance rénale, surtout en ce qui concerne la toxicité.

- L'efficacité de la drogue dépend de sa transformation en 6-mercaptopurine, puis dans la forme active de celle-ci le ribonucléotide : l'acide thio-inosinique.

- C'est la concentration de ce nucléotide au niveau des tissus qui détermine les effets toxiques sur les cellules à division rapide.

- L'action péjorative de l'acide thio-inosinique sur la division cellulaire persiste longtemps après la disparition dela drogue et de ses métabolites hors de la circulation.

- Les individus chez lesquels l'enzyme responsable de la conversion de la 6-mercapto-

purine en acide thio-inosinique: l'inosinate-pyrophosphorylase se trouve normalement à un taux peu élevé, peuvent présenter une concentration plasmatique importante de 6 M.P. sans aucun effet toxique. Tel est le cas des enfants présentant un syndrome de LESH-NIHAN avec déficience enzymatique. L'Azathioprine et la 6-M.P. peuvent se fixer aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 30 % de la dose circulante.

- Les activités pharmacologiques de l'Azathioprine sont à peu près superposables à celles du Purinethol (6 M.P.) mais son index chimio-thérapeutique est supérieur.

ETUDE EXPERIMENTALE

TOXICITE

- La toxicité a été étudiée chez la souris, la dose léthale 50 de l'azathioprine est de 650 mg par Kg. par voie intrapéritonéale et plus élevée par voie orale: 2500 mg par Kg. A cette dose la mort ne survient qu'au bout de 2 à 5 jours. Une dose unique de 750 mg par Kg par voie intrapéritonéale provoque la mort de toutes les souris dans les 5 jours. Chez le rat, la dose léthale 50 est de 310 mg par Kg par voie intrapéritonéale et de 450 mg par Kg par voie orale, la mort survenant vers le 5ème ou 6ème jour.

- Des chiens porteurs de transplantation rénale ont toléré des doses de 10 mg par Kg par voie orale pendant deux jours suivies de doses d'entretien de 2,1/2 mg à 4 mg par Kg par jour.

- On a trouvé chez les animaux dont la mort était due à la toxicité de l'Azathioprine une moëlle osseuse et une rate agranulocytaires, des poumons hémorragiques, on a constaté une déplétion de la thyroïde en substance colloïdale et une atteinte de la spermatogénèse mais pas d'autres anomalies.

- Chez les animaux qui ont survécu à un essai de 6 mois, aucun signe de dyscrasie sanguine ou d'altération histologique n'ont été remarqués.

TERATOLOGIE

- Des essais de tératogénèse expérimentale chez plusieurs espèces animales ont montré de nombreuses malformations foetales. L'utilisation de l'azathioprine doit donc être proscrite chez la femme enceinte; bien que l'on ait cité plusieurs cas de grossesses survenues en cours de traitement suivies de la naissance d'enfants normaux.

PRESENTATION

- L'Azathioprine est commercialisée en France sous l'appellation d'Imurel: comprimés sécables dosés à 50 mg. Au cours de cette expérimentation l'Imuran , qui est dosé à 100 mg, et employé dans les pays-saxons a aussi été utilisé.

-:-

INDICATIONS DE L'AZATHIOPRINE

RAPPEL DES INDICATIONS GENERALES

- Actuellement les immunodépresseurs prennent une place des plus importantes dans divers domaines thérapeutiques. Mais les indications majeures sont encore à l'heure actuelle pour l'Azathioprine:

- Les transplantations d'organes.

Relativement récentes, puisque c'est à partir de 1959 qu'eurent lieu les premières greffes de reins en série (HAMBURGER, KUSS, DEMPSTER, SCHACKMANN).

L'immunodépresseur s'oppose ici, en agissant au niveau de la sécrétion des anticorps et en permettant la tolérance immunitaire, au rejet du greffon. L'Azathioprine a dans les transplantations d'organes une place de choix, c'est un des corps les plus utilisés.

Le traitement est habituellement institué environ une semaine avant le transplant à des doses de 3 à 5 mg/Kg de poids et par jour, et poursuivi de façon indéfinie à des doses de 2 à 3 mg/Kg de poids et par jour selon la tolérance hématopoïétique et celle du transplant rénal.

- Elle est aussi actuellement employée de plus en plus dans les transplantations de coeur, seule, ou avec relai par les sérums antilymphocytaires.

- Des résultats favorables ont aussi été notés au cours de greffes de foie et de poumons, mais il s'agit là d'expérimentation animale.

- Les leucémies

L'Azathioprine a été utilisée seule ou en association avec d'autres cystostatiques au cours du traitement antimitotique des leucémies et hématosarcomes, aussi bien pendant la phase évolutive qu'en période de rémission

L'Azathioprine est aussi employée comme thérapeutique des maladies au cours desquelles on suspecte un mécanisme d'origine immunitaire.

- Parmi ces affections, deux groupes, celles où le rôle immunologique semble intervenir pour une part décisive et nous citerons:

- en hématologie:

Le purpura thrombopénique idiopathique

- Le Pr. J. BERNARD utilise le plus souvent l'Azathioprine ou la 6-M.P. dans les cas les moins favorables ou ayant résisté à la corticothérapie et la splénectomie. Dans l'ensemble une amélioration est obtenue dans 50 % des cas sans que l'on puisse parler de guérisons définitives.

Dans les anémies hémolytiques à auto-anticorps quelques cas de guérisons ont été observés, MESHAKA cite 13 améliorations sur 23 observations de malades traités.

- En néphrologie

- Dans les syndromes néphrotiques
La thérapeutique par l'Azathioprine et les autres immuno-dépresseurs visent les formes cortico-dépendantes soit cortico-intolérantes

- Les résultats sont des succès dans un pourcentage assez important de cas (G. LAGRUE J. BARIETY, B. HALPERN et P. MILLIEZ).

- Au cours des syndromes néphrotiques anciens avec lésions glomérulaires évoluant vers l'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle, la corticothérapie est en général décevante et les antipuriques peuvent apporter des rémissions, mais les résultats sont assez peu favorables. La posologie habituelle étant environ de 3 mg/kg/jr. (G. LAGRUE, J. BARIETY P. CANLORBE, J. VASSAL, et P. MILLIEZ).

- En rhumatologie

- La polyarthrite rhumatoïde

Récemment, l'azathioprine et le chlorambucil ont été employés avec de bons résultats lors de formes sévères. Il n'y a pas de bonnes corrélations entre les résultats cliniques et les modifications biologiques, bien que dans un certain nombre de cas la réaction de WAALER-ROSE soit négativée. J. A. LIEVRE et J.P. CAMUS utilisant l'Asathioprine obtiennent sur 10 cas 4 améliorations et 6 échecs.

Pour M.F. KAHN, il se pourrait que les immunodépresseurs agissent au cours des rhumatismes inflammatoires comme cytolytiques ou en rendant non fonctionnelles les cellules responsables des réactions inflammatoires.

Dans certaines affections, une intervention immunologique initiale est seulement suspectée, ainsi dans les collagénoses.

L'azathioprine a surtout été employée au cours du lupus érythémateux disséminé surtout lors de l'échec de la corticothérapie et des antipaludéens, avec de nombreuses améliorations (CORLEY, GILLIBRAND, LORENZEN). Il semble que des progrès identiques aient été obtenus au cours d'autres collagénoses.

- La sclérodermie (JANSEN, SHIRREN)
- La dermatomyosite (GOLDSTEIN, SHIRREN)
- La péri-artérite noueuse (LAMBERT)
- Syndrome de BEHCET (ROSSELET, SHIRAGAMI)
- Syndrome de WEGENER (KAPLAN, NORTON)
- Syndrome de SJOGREN (CROMPTON)

- En neurologie

- Les recherches expérimentales ont montré que lors de la prise d'azathioprine par voie orale à la dose de 5 à 20 mg/kg et par jour pendant 18 jours après injection d'un mélange encéphalitogène chez des cobayes, l'encéphalite n'apparaissait pas.

- Si le rôle des processus immunologiques dans la sclérose en plaques n'est pas déterminé avec certitude de nombreux facteurs militent en faveur de cette hypothèse. P.F.GIRARD G. AIMARD et H. PELLET à Lyon ont utilisé l'azathioprine dans cette affection et constaté une nette amélioration des signes neurologiques dans deux cas, alors que la cortisone et le cyclophosphamide avaient été sans effet. Mais les résultats sont encore trop restreints pour apporter des conclusions objectives.

- Nous ne ferons plus qu'énumérer d'autres affections au cours desquelles les essais thérapeutiques par l'azathioprine ont été tentés:

- la recto-colite-hémorragique (CAPRILLI; BOWEN).
- l'asthme grave (LORENZEN)
- les cirrhoses hépatiques (WADA)
- les hépatites (GOGGEL)

UTILISATION DES IMMUNODEPRESSEURS EN DERMATOLOGIE

- La preuve étant faite deleur efficacité, les indications des immunodépresseurs se sont multipliées. Ils ont été prescrits avec des résultats plus ou moins satisfaisants au cours de diverses affections.

- le syndrome de FIESSINGER-LEROY-REITER. Des résultats remarquables ont été obtenus sur les kératomes par J.F. MULLINS.
- le pityriasis-rubra-pilaire (BROWN et PERRY)
- l'érythrodermie ichtyosiforme (ESTERLY)
- le mycosis fongoïde (LEON ARDI)

ainsi que dans un certain nombre d'affections tumorales (verrues, condylomes, maladie de BOWEN, maladie de KAPOSI, maladie de DARIER) où ils ont été employés sous forme d'applications locales associées ou non à un traitement par voie générale.

Au cours du psoriasis

C'est la notion d'hyperactivité épidermique qui a conduit à l'emploi des immunodépresseurs, utilisés donc pour leurs effets anti-mitotiques et anti-inflammatoires.

-:-

RAPPEL DE L'ANATOMO-PATHOLOGIE DU PSORIASIS

- Il existe dans cette affection des lésions portant sur le derme et l'épiderme.

Au niveau de l'épiderme le phénomène capital paraît être l'activité mitotique et l'on observe

- Une hyperacanthose. Les cellules épidermiques ont une activité mitotique intense, traduite non seulement par une augmentation des mitoses dans la couche basale, trois fois plus importante que dans la peau normale et par la présence de mitoses dans le corps muqueux de MALPIGHI, mais aussi par une diminution importante du temps de la division cellulaire.

- Des lamelles parakératosiques. Une kératinisation anormale liée à la prolifération intense qui gêne la maturation. L'accumulation dans les cellules de diverses substances (lipides, phospholipides, muco-polysaccharides, etc..) qui, normalement, sont en petite quantité dans l'épiderme normal.

- les micro-abcès de MUNRO-SABOURAUD
En nombre variable, situés dans le corps muqueux de MALPIGHI et la parakératose, constitués de cellules inflammatoires en majorité des polynucléaires neutrophiles.

- Au niveau du derme

Les papilles sont élargies. hypertrophiques oedematiées contenant des amas inflammatoires mono et polynucléées autour de capillaires hyperplasiques et dilatés.

Ces modifications sont constantes et retrouvées même au niveau de la peau normale du psoriasique ou l'index mitotique serait plus élevé que dans la peau d'un sujet sain.

- Quant au mécanisme physiopathologique, plusieurs hypothèses sont soulevées.

Pour certains, le primum movens est consti-

tué par les lésions épidermiques, les lésions dermiques étant la conséquence du passage dans le derme des substances chimiques se trouvant accumulées en quantité anormale dans les cellules épidermiques.

Le mécanisme inverse est invoqué par d'autres, et ce serait les anomalies des capillaires du derme qui, en laissant filtrer des substances chimiques non identifiées dans le derme et l'épiderme, seraient à l'origine des altérations cutanées.

En faveur de cette hypothèse une constatation des plus importantes: des altérations vasculaires identiques à celles retrouvées dans le derme ont été notées dans le tissu conjonctif articulaire au cours du rhumatisme psoriasique.

- Pour FRY, il y a peut-être un contrôle de la multiplication cellulaire en rapport avec la kératinisation.

- L'action antimitotique, anti-inflammatoire des immunodépresseurs a donc été mise à profit et ont été employés avec des succès variables:

- la thioguanine par D.J. DENIS et C.S. BROWN. A la dose de 1 mg/kg par jr. pendant deux semaines, arrêt 1 à 2 semaines puis reprise. Dans deux cas de psoriasis résistant aux traitements habituels, ils ont constaté une amélioration de l'état cutané, avec disparition de 75 % des lésions, mais de nombreuses cures furent nécessaires. Dans un autre cas, se produisit une remarquable régression de l'atteinte articulaire après seulement sept jours de traitement.

- la 6 M.P. ou Purinethol qui, nous l'avons vu, est le chef de file des antipuriques. R.E. KRAVETZ et T. BALSAM ont traité douze psoriasiques atteints de formes particulièrement rebelles par la 6 M.P., par voie orale

à la dose de 2 mg/kg/jr. pendant une durée de 6 à 30 jours. Les résultats furent bons et excellents dans le plus grand nombre de cas. Les manifestations toxiques se limitant à une leucopénie transitoire réversible après l'arrêt du traitement.

- le 5 fluoro-uracile
- le méthotréxate

- GUBNER en 1951 fut le premier à mentionner la valeur des antagonistes de l'acide folique dans le psoriasis. Il fit remarquer que les effets de l'aminoptérine étaient plus marqués sur les épithéliums que sur les organes hématopoiétiques. Depuis lors, ce produit a été très employé surtout par les Nord-Américains qui commencèrent à l'utiliser par voie parentérale en 1964.

- Les résultats obtenus sont bons et oscillent suivant les auteurs entre 60 et 80 % des cas où son action a été bénéfique; 60 % pour J.C SOLERE dans sa thèse faite dans le service de notre Maître, le Pr. DEGOS, à propos de 14 cas. Mais les symptômes toxiques peuvent apparaître quels que soient la dose et le mode d'administration du produit.

- des altérations des muqueuses digestives
  ulcération buccale.
- troubles digestifs,
  nausées et vomissements, diarrhée
- accidents sanguins

FRY ne note aucune anomalie à propos de 16 cas.
BORRIE signale sur 60 cas une anémie mégaloblastique
REES sur 22 malades traités, note 2 cas de leucopénie et 2 cas de thrombopénie
SOLERE ne retrouve aucune anomalie sanguine chez les 14 patients faisant l'objet de son travail.

- La leucopénie et la thrombocytopénie sont

statistiquement les accidents les plus cités Mais parmi les cas de mortalité rapportés dans la littérature (une dizaine) l'aplasie médullaire a presque toujours été retrouvée.

- les accidents hépatiques

Les anomalies hépatiques survenant chez les psoriasiques traités par le méthotrexate sont diversement appréciées. RYAN en 1964, à propos de 10 malades traités à la dose de 2,5 mg/kg et par jr. per os pendant 6 jours note une élévation de la B.S.P. dans tous les cas, ainsi qu'une augmentation des transaminases vers les 5ème au 8ème jours qui baissent et se renormalisent ensuite.

- Pour FRY en 1966, chez 9 sujets sur 15, élévation des S.G.O.T. lors d'un traitement par voie parentérale.

- COE et BULLING en 1968, rapportent 3 cas de fibrose hépatique sévère chez des psoriasiques sous méthotrexate, or les tests hépatiques étaient normaux avant l'institution du traitement.

(Dans lesleucémies traitées par les antifoliques l'examen hépatique post-mortem montre une très nette augmentation des fibroses depuis l'introduction de ces drogues dans la thérapeutique).

- des troubles divers

Alopécies lors de posologie élevée, réversibles
des ulcérations et érosions superficielles (OSWALD)
des cas de sensibilisation avec érythème, rash maculeux, urticaire, prurit.

- des altérations chromosomiques

Les contrindications du traitement par le méthotrexate sont donc nombreuses. En ce qui concerne la posologie, le mode d'administration par petites doses quotidiennes semble plus toxique que l'emploi d'une dose unique hebdomadaire. Les accidents mortels cités dans

la littérature seraient survenus au cours de traitements par administration fractionnée. La toxicité étant en rapport avec la durée d'exposition des tissus aux toxiques.

- L'azathioprine, à notre connaissance, n'a jamais été utilisée dans le psoriasis.

- Seul, CORLEY et ses collaborateurs en 1966, ont rapporté un cas traité avec de bons résultats dans un article intitulé "Traitement par l'azathioprine de divers états pathologiques auto-immunitaires".

- Nous n'avons retrouvé depuis lors aucune référence bibliographique relative à ce sujet.

Les motivations qui, à l'origine, ont conduit au choix de l'azathioprine plutôt qu'à celui du méthotrexate peuvent se résumer ainsi

- Les deux drogues ont des propriétés voisines,
- L'azathioprine semble assez bien tolérée lors des traitements au long cours (greffes) et son utilisation semble grevée d'effets secondaires moins toxiques.

-:-

COMPLICATIONS OBSERVEES AU COURS DU TRAITEMENT PAR L'AZATHIOPRINE

- Dans leur compte-rendu des complications après transplantation rénale, en corrélation avec la dose d'immuno-suppresseurs (Azathioprine) M. LESKI, H. KREIS, B. DESCAMPS et Y. CROSNIER n'ont remarqué aucune influence de la dose d'Azathioprine sur l'apparition de fièvres, d'infections bactériennes, des complications hématologiques, neuro-psychiques et digestives et des accidents thrombo-vasculaires.

- Par contre, le nombre d'affections virales et mycotiques et de complications ostéo-articulaires et hépatiques s'élève avec la dose reçue.

Les doses totales élevées d'Azathioprine provoquent la survenue des infections virales et micotiques, de certaines complications articulaires et des atteintes hépatiques alors que les fortes posologies quotidiennes paraissent favoriser les fièvres, les infections bactériennes, les lésions des voies excrétrices, les atteintes pulmonaires, hépatiques et les accidents thrombo-emboliques.

- Les troubles hématologiques généralement observés chez les malades traités par l'Azathioprine comportent une leucopénie souvent avec neutropénie prédominante et qui s'accompagne parfois d'une eosinophilie importante. La lignée rouge et les plaquettes sont toujours épargnées, mais si l'anémie est constatée chez les malades transplantés, elle est due au fait de l'insuffisance rénale. On constate 7 à 8 % de leucopénies, les 4/5èmes des cas dans les trois premiers mois. On n'a pas constaté de thrombocytose chez les sujets greffés.

- Les complications hépatiques

Ce sont les principales, elles sont retrouvées chez 20 % des malades environ lors de traitements au long cours. Elles sont rarement précoces, survenant toujours au minimum

après un mois de traitement mais en règle plus tardivement. De gravité variable, avec une élévation des transaminases, une épreuve à la B.S.P. anormale. Il peut s'agir de formes cytolytique, cholostatique ou mixte.

La nature de ces atteintes hépatiques demeure fort obscure. La plupart des auteurs en attribue la responsabilité à l'action toxique de l'immunodépresseur sur le parenchyme hépatique, mais souvent, lorsqu'il s'agit d'atteinte sûrement virale, la drogue peut agir en favorisant cette infection. Souvent il est possible de reprendre le traitement après un mois d'arrêt, à des doses inférieures et sans voir réapparaître l'atteinte hépatique.

- On ne constate pas d'évolution cirrhogène.

°

. Quant aux complications pulmonaires, lorsqu'elles surviennent, elles sont graves.

Il peut s'agir de pneumopathies virales, parfois d'autre origine, rapidement expansives et asphyxiantes.

Dans les traitements au long cours, la moindre apparition d'une bronchite ou d'une image pulmonaire anormale doit faire suspendre le traitement.

Aucun accident gastrique n'a été observé chez 100 malades transplantés.

-:-

MALADES TRAITES - MODALITES DE TRAITEMENT

- Nos malades

Au nombre de 20, parmi eux 9 femmes et 11 hommes. Toutes les tranches d'âge étaient représentées puisque pour les femmes les âges limites étaient de 23 et 87 ans et pour les hommes de 30 et 65 ans.

Le psoriasis évoluait en début de traitement depuis un délai très variable, entre 1 an et 50 ans, la moyenne étant de 12 ans.

Ces psoriasis n'étaient pas limités à une seule variété clinique mais comprenaient:

- des psoriasis très étendus 14 cas
- des psoriasis très étendus avec rhumatisme 3 cas
- des psoriasis pustuleux 2 cas
- une érythrodermie psoriasique 1 cas

- Tous les malades avaient reçu les traitements les plus variés, hormis le méthotrexate sans blanchiment durable; de plus, le retentissement psychologique était considérable et ce fait a joué un rôle important dans ce choix thérapeutique.

Tous les patients avaient déjà un traitement local, constamment inactif au début de la cure d'Azathioprine, et qui fut maintenu pendant celle-ci.

- Modalités de traitement

En l'absence dans le psoriasis de toute expérience antérieure, et étrangère, elles ont subi des variations empiriques dans les posologies.

- La dose d'attaque

A été généralement de 200 mg (2 comp. d'Imuran, et souvent plus tardivement 4 comp. d'Imurel).

- 12 malades ont reçu 200 mg
- 6 malades ont reçu 100 mg
- 2 malades ont reçu 50 mg

TABLEAU I

Au cours des cures successives, les posologies ont été différentes et guidées par les effets cliniques constatés lors de la 1ère cure. La posologie a été de 300 mg/j dans un cas et de 400 mg/j dans un autre.

N.B. - Doses ascendantes dans 2 cures d'attaque à 80 mg.

TABLEAU I - MALADES TRAITES ET MODALITES DU TRAITEMENT

	11 Hommes	9 Femmes	Total
Age extrêmes moyen	30-65 47	23-87 55	
Psoriasis depuis (années) Moyenne	1-25 11	3-50 15	
variété de psoriasis	8 très étendus 2 rhumato 1 érythroderm.	6 très étendus 1 rhumato 2 pustuleux	14 très étendus 3 rhumato 1 érythroderm 2 pustuleux
nbre de cures extrême 1 cure 2 cures 3 cures total	 1 - 3 5 sujets 1 sujet 5 sujets 22 cures	 1 - 3 7 sujets 2 sujets 13 cures	 12 sujets 1 sujet 7 sujets 35 cures
durée des cures extrêmes dominante	20 j.-23 mois 2 mois	20 jrs.- I ans 2 mois	
doses d'attaque 1ère cure 200 mg/j 100 " 50 "	 5 4 2	 7 2	 12 6 2

- la dose d'entretien

Elle a également varié, de 50 à 200 mg, adaptée à l'effet clinique et à la tolérance. Elle a atteint 250 mg chez 2 malades. Elle est montée à 450 mg pendant quelques jours chez une malade, suivie d'ailleurs d'une leucopénie passagère.

- le nombre de cures continues a varié de 1 à 3 cures (12 fois 1 seule cure continue).

- la durée des cures continues a été variable de 20 jours à 2 ans.

- les précautions ont consisté, connaissant les effts toxiques secondaires et l'incompatibilité à ne traiter les malades âgés qu'hospitalisés et en bon état général et viscéral.

Tous les malades ont été soumis avant le début du traitement à un examen clinique attentif, et à un bilan sur le plan hématologique, rénal, et hépatique souvent pulmonaire; afin d'exclure les patients présentant une contre-indication notoire à l'utilisation de l'Imuran.

- Il a été exigé des malades ambulantoires la compréhension des risques encourus et la soumission à une surveillance hebdomadaire clinique et hématologique.

- La contraception a été imposée aux sujets jeunes traités.

OBSERVATIONS

RESUMES DE NOS OBSERVATIONS

Cas N° 1 - Mme C.. Yvette : 31 ans

Psoriasis apparu en 1961, évoluant par poussées plus ou moins importantes. Eruption explosive en "gouttes" en décembre 1965.
Parmi les nombreuses thérapeutiques employées Arséniode, Batons Métadier, Sporène etc..

- Le 7.12.65, le traitement est institué à la dose de 2 comp. par jour d'Imuran.
- Le 2[illegible].12.65. Début de l'amélioration.
- Le 11.1.66. Amélioration considérable au niveau des membres supérieurs, mais nulle pour les membres inférieurs.
- Le 8.2.66. Blanchiment presque total des lésions, un traitement local unique permettant alors le maintien de l'amélioration.

On constate ici l'excellence des résultats obtenus après une cure assez courte.

o

Cas N° 2 - Mme G.. Emilienne : 62 ans

Les débuts de l'affection remontent à l'enfance; en 1959, poussée plus importante avec rhumatisme psoriasique. Parmi les traitements antérieurs: la corticothérapie per-os et de nombreuses préparations locales.

- Le 14.2.66 : 2 comp. par jour d'I uran
- Le 26.2.66 : les résultats sont bons, les lésions sont érythémateuses mais il n'existe plus ni squames ni infiltration.
- Le 15.3.66 - arrêt du traitement
- Le 19.3.66 - bon état des téguments
- Le 23.3.66 - leucopénie - N.F.S. G.R.:3.100.000-G.B.:2.200 - P.N.:60 %
- En ctobre 1966: nouvelle poussée
- Le 12.11.66 reprise du traitement par l'Imuran: 4 comp./semaine
- Le 3.12.66 - 3 comp. par semaine
  Nouvelle poussée dès le début Janvier 67
- Le 21.1.67 arrêt du traitement.

Reprise du traitement en février 67 : I comp. 3 fois/semaine avec grosse amélioration en mars 67 et bon état cutané à l'arrêt du traitement le 18 mars.

On note alors une nouvelle leucopénie
N.F.S. - G.B. 3.700 P.N. 70 %

On notera au cours de cette observation que l'utilisation de l'Imuran a été tâtonnante à des doses assez faibles surtout lors de la 2ème cure après survenue de la leucopénie.

Mais les résultats thérapeutiques ont été assez bons malgré ces incidents.

o

Cas N°3 - Mme B.. Jacqueline, 23 ans

Le psoriasis a débuté chez cette malade en 58, quelques mois avant la survenue des premières règles.

Des poussées plus ou moins importantes se sont succédées depuis, dont une particulièrement intense en 1959. A noter l'existence de psoriasiques dans les antécédents familiaux.

Les traitements ont été multiples, locaux et par voie générale : Cystine, Psothanol, corticothérapie.

L'amélioration la plus notoire a été obtenue lors de vacances ensoleillées en Corse en 64 , mais celle-ci ne s'est pas renouvelée. Résultats médiocres lors d'une cure à la Roche-Posay ainsi que pour la Buckythérapie.

- Le 3.11.67 - 2 comp. par jour d'Imuran
- Le15.1.68 - nette amélioration hormis au niveau des jambes.
- Le 20.1.68 - 2 comp. tous les 3 jours
- Le 25.1.68 - quelques éléments subsistent au niveau des coudes , la N.F.S. montre une baisse du nombre des hématies qui passent de 3.700.000 à 3.300.000

- le 1.3.68 - reprise nette du psoriasis depuis deux semaines; nouveau traitement 2 comp. tous les deux jours.
  A partir du 18.3.68: 1 jour 1 comp.
  1 jour 2 comp.

Puis en juillet 1 comp. par jour jusqu'à l'arrêt du traitement, le 22.7.68. Alors ne persistent que quelques éléments des coudes.

L'arrêt du traitement a été le fait de la crainte d'accidents hématologiques et plus par prudence que pour l'apparition de véritables troubles.

o

Cas N°4 - Mme G.. Marie, 62 ans

Débuts de l'affection en 1959. Psoriasis pustuleux érythrodermique et rhumatisme psoriasique.

- Malade traitée par le Cortancyl depuis 59.
- Le traitement par l'Imurel a débutéen Avril 68 avec maintien de la corticothérapie.

Dès Mai 68, les résultats sont spectaculaires.

A noter le 17.6.68 une hyperplaquettose à 580.000.

En Avril 69, nouvelle poussée de psoriasis pustuleux.

Le traitement est instauré à la dose de 2 comp./jour plus cortancyl.

- Le 30 avril 69, guérison
- Récidive en septembre 69
- Nouveau traitement par 2 comp./jour sans corticothérapie associée
- Guérison en 10 jours.

o

Cas N°5 - Mme D.. Juliette, 57 ans

Psorias ancien, étendu, avec lésions unguéales.

- Le 21.1.68 : 4 comp./jour d'Imurel

- le 30.11.68: arrêt du traitement pour malaise général, céphalées, nausées.
- le 5.12.68: 4 comp./jour
- le 16.1.69: 5 comp./jour et début de l'amélioration surtout au niveau des avant-bras
- le 17.4.69: très nette amélioration
  Arrêt du traitement 10 jours en juin 69 pour état grippal.
- le 19.6.69: 3 comp./jour.

L'Imurel agissant ici très progressivement donne de très bons résultats.

o

Cas N°6 - Mme P.. Colette, 29 ans

Psoriasis ayant débuté en 1960 à l'âge de 20 ans, plus important depuis 1966, siégeant au niveau du tronc, des membres et du cuir chevelu.

- Nombreux traitements sans résultats probants
- La thérapeutique par l'Imuran a débuté le 3.6.69 et s'est étalée à des doses variables de 4 comp., 5 comp., 6 comp., 4 comp., 3 comp. par jour jusqu'au 22.7.69.
- Les résultats se sont avérés négatifs au bout de 15 jours, sensibles après 3 semaines, considérables au bout de 6 semaines.
- Le 15.7.69 une leucopénie est apparue et s'est majorée le 22.10.69.
  G.B. 3.000 avec formule normale
  G.R. 3.600.000

o

Cas N°7 - Mme D.. Jeanne, 82 ans

Apparition en 52 après la mort de son mari d'un psoriasis très étendu.

- La malade a reçu tous les traitements locaux avec des succès éphémères.
- Le 12.5.69, début de traitement par 4 com./jour d'Imuran
- Dès le 21.5.69, on note une grosse amélioration.

- le 12.6.69, guérison presque complète sauf aux extrémités, et mise à 3 comp. par jour.
- le 11.7.69, bon état cutané
- le 18.7.69, poussée de petits éléments - 4 comp./jour.
- le 25.7.69, amélioration N.F.S. G.B. 3.400 ; 4 comp./2 jours
- le 21.8.69, aucun élément au niveau du thorax, mais survenue d'incidents digestifs avec vomissements et diarrhée G.B. 4.700
- Arrêt du traitement pour intolérance digestive.

Bonne action quoique progressive, sur ce psoriasis d'évolution désespérante.

o

Cas N° 8 - Mme B.. Henriette; 68 ans

Acrodermatite depuis 20 ans - Echec de tous les traitements employés.

- le 21.7.68, 3 comp/jour d'Imurel
- le 7.8.68, Amélioration Notoire, 2 comp./ jour.
- le 25.8.68, guérison; mais apparition de vomissements le 28, obligeant à l'arrêt du traitement.
- Reprise des lésions dès le 4.9.68.
- Il s'agit ici d'un psoriasis pustuleux des extrémités résistant à toutes les thérapeutiques, nettoyé par l'Imurel; mais la survenue des incidents digestifs a obligé à suspendre le traitement.

o

Cas N° 9 - Mme R.. Marie, 84 ans

Apparition du psoriasis en 66 à la suite du décès de sa fille; siégeant au niveau des membres inférieurs, puis extension à tout le corps avec respect du visage.

Plusieurs poussées, dont deux ont entraîné

une hospitalisation à St. Louis, et la malade étant provinciale, de nombreuses consultations à Nantes.

- Traitée tout d'abord par pommade de Brocq, corticothérapie locale, sans résultats.
- le 16.6.69; 4 comp./jour d'Imurel Amélioration rapide, mais partielle.
- Le 15.7.69, nouvelle poussée sous traitement.
- le 27.7.69, arrêt du traitement bien que la tolérance se soit avérée parfaite. Le traitement a été stoppé au bout de 6 semaines chez cette femme âgée, mais il semble que la poussée aurait plutôt due être l'occasion d'un renforcement thérapeutique.

o

Cas N°10 - Mr. C.. Georges, 43 ans

Début de l'affection en 62 au niveau de l'ombilic puis extension rapide. Déformations des mains sans lésions radiologiques.

- Avait suivi avec de bons résultats un traitement par la liqueur de FOWLER, mais accompagné de troubles divers.
- Parmi les thérapeutiques locales récentes les corticoïdes sous occlusifs.
- Le 24.2.66: 2 comp./Jour d'Imuran
- Le 9.3.66 début de l'amélioration qui se poursuit jusqu'au 23.3.66 où des troubles digestifs font cesser la cure. A cette date blanchiment presque complet.
- Le 22.3.66 G.B. 4.600 - le 2.3.66 G.B. 10.400. Très bons résultats de l'Imuran qui a été arrêté pour des troubles mineurs. Apparition l'année suivante chez ce malade d'une polyarthrite rhumatoïde.

o

Cas N°11 - Mr.S.. Joseph, 53 ans

Psoriasis diffus, avec plaques géantes évoluant depuis 1950 environ.

- Hospitalisé en 58 à St Louis pendant 3 mois avec traitement par Cortancyl 30 mg/jour et Goudroline.
- En 61, nouvelle poussée traitée par la corticothérapie.
- En 64, 2 comp./jour d'Imuran pendant 20 jours
- Nette amélioration avec disparition presque complète des lésions.
- En mars 66 nouvelle poussée - 2 com./jour d'Imuran, nette amélioration.
- Le traitement se poursuit à la dose de 2 comp./jour jusqu'en 67 où une nouvelle extension se produit.

Il semble qu'à cette époque, l'Imuran n'était plus prescrit à des doses suffisantes pour être efficace.

o

Cas N° 12 - Mr.M.R. Philippe, 50 ans

Psoriasis depuis 65, très étendu, résistant à toutes les thérapeutiques locales.

En avril, 2 comp./jour d'Imuran.
- Le 20 mai 66, le sujet est blanchi après un mois de traitement.
- Le 25.7.66 reprise importante des lésions.
- Le 28.7.66, 3 comp./jour
- Le 18.8.66 - arrêt du traitement pour l'apparition d'une leucopénie
  G.B.3.400 P.N. 43 % P.E. 10 %
- Le 1.9.66, reprise du traitement à 3 comp./jour.
- Le 24.9.66, très bon état cutané poursuite du traitement.
- Le 19.10.66, leucopénie
  G.B. 3.200 P.N. 30 % P.E. 10 %
  Arrêt du traitement.
- Le 29.10.66 - G.B.4.200 P.N.28 % P.E. 8 %
  En novembre, correction des troubles sanguins avec le 30.11
  G.B.6.300 P.N. 60 % P.E. 6 %
  Dans ce cas, les 3 cures d'Imuran ont donné de bons résultats. Les deux dernières ont

été suivies de l'apparition d'une leucopénie plus nette la deuxième fois. Les troubles se sont corrigés rapidement.

o

Cas N°13 - Mr. P.. André, 49 ans

Psoriasis très limité en 1950; en 62, grande poussée avec érythrodermie. Depuis, évolution sous les deux formes. Tous les traitements généraux dont le Bi., l'As., la vit.A, ont été employés sans succès, ainsi que de très nombreuses préparations locales.

- Le 7.1.66, le traitement est institué: 2 comp./jour d'Imuran.
- Le 25.1.66, 3 comp./jour
- Le 7.2.66 les résultats sont excellents
- Le 17.2.66, arrêt du traitement pour leucopénie : G.B.2.200, P.N. 25 %, P.E. 5 %
- On assiste à un début de nouvelle poussée vers le 25.3.66
- Le 10.9.66 nouvelle cure - 2 comp./jour
  Action rapide au début, puis reprise évolutive.
  Arrêt du traitement le 26.11.66.

On constate ici une bonne action du produit au cours de la 1ère cure, mais l'apparition d'une leucopénie qui semble être à retardement. La 2ème cure s'est d'abord avérée efficace, puis inefficace, sans doute à cause d'une posologie insuffisante.

o

Cas N° 14 - Mr. M.. Jean, 57 ans

Psoriasis apparu à l'âge de 31 ans, poussées se succédant sans aucun intervalles libres depuis lors. A noter chez ce malade des arthropathies accompagnées d'une hyper uricémie qui avait été traitée par ZYLORIC.

- Le 15.12.67: I comp./jour d'Imuran
- Le 28.12.67, grosse amélioration.
- Le 26.1.67, petite reprise.

Nouveaux traitements à des doses variables jusqu'au 22.3.68. A noter une hyperplaquettose discrète en février et une inversion blanche en avril avec

G... 9.400, P. 36 %, L. 58 %

On passe de 8 comp. par semaine d'Imuran à 18 comp. D'Imurel.

- Le 10.1.69, l'Imurel semble donner de moins bons résultats que l'Imuran ! Les lésions réapparaissent.
- Le 7.3.69, sans modifications de doses, tout s'améliore.

o

Cas N°15 - Mr F.. Michel, 42 ans

Aggravation progressive d'un psoriasis dont les débuts remontaient à 1955.

Parmi les thérapeutiques précédemment employées, la corticothérapie pendant 6 mois, et la Buckythérapie, cette dernière ayant donné de bons résultats.

- le 21.7.67, 2 comp. d'Imuran.
- le 1.8.67, les lésions sont moins épaisses mais de même étendue.
- le 22.8.67, disparition presque complète, nouvelle dose 1 1/2 comp./jour.
- le 8.9.67, arrêt du traitement
- le 22.9.67, réapparition des lésions
- le 26.9.67, début d'un traitement discontinu par cures de deux semaines à la dose de 2, I, 1/2 comp./jour avec arrêt d'une semaine entre elles.
- le 26.1.68, guérison complète et traitement discontinu : 1/2 comp./jour une semaine sur trois.
- le 22.11.68, reprise évolutive après très bon état cutané pendant l'été. Mis à 3 comp. /jour d'Imurel.

Arrêt du traitement en Janvier 69 pour leucopénie

G.B. 2.700, P.N. 42 %, P.E 5 %

Cas N° 16 - Mr. C.. Paul, 41 ans

Psoriasis ayant débuté en 1956 au niveau des coudes et des genoux; traité à cette époque par autohémothérapie et batons Métadier.

-L'éruption disparaît momentanément et réapparaît par poussées mais ne s'étendpas.

- en 61, grosse poussée sur les bras, les jambes, le tronc, l'abdomen. Traitée par médrol sans grande amélioration, puis Psothanol.
- L'extension se faisant bientôt au visage et aux mains.
- A noter l'existence de psoriasis familial.
- Le 20.1.67, hospitalisation et en plus du traitement local, 2 comp. d'Imuran. Nette amélioration.
- Le 30.8.68, au cours d'une 3ème cure, survenue d'un infarctus du myocarde après 3 semaines de traitement. Cet accident paraissant sans rapport avec la thérapeutique.

o

Cas N°17 - Mr. M.. Jean-Yves, 30 ans

Les débuts de l'affection remontent à 1953 avec nette aggravation en 63. De nombreux traitements locaux, une cure à la Roche-Posay n'apportèrent guère d'amélioration.

- Le 25.10.68 : 2 comp./jour d'Imurel puis 4 à partir du 22.11.
- L'amélioration débuta au bout de deux mois, se poursuivant très régulièrement jusqu'à la mi-février, à cette période et depuis le 3 janvier 69 : 5 comp./jour
- Petite poussée fin février
- Amélioration considérable début mars - 4 comp./jour
- Petites poussées fin mars et avril
- En juin, blanchiment presque complet.
- Le 13.6.69 : G.B. 3.200
- Excellents résultats, pas d'effets marqués sur la série blanche, malgré la durée du

traitement. Une thérapeutique locale étant constamment associée.

o

Cas N°18 - Mr. V.. Armand, 55 ans

Grand psoriasis en larges plaques avec atteinte rhumatismale depuis 1962.

- Le 15.5.68 : I comp. d'Imuran par jour.
- Le 30.5.68 : I 1/2 comp.
- Le 30.6.68 : Arrêt du traitement
- Le 11.7.68 : très bon état cutané, on note uniquement un pointillé minuscule en bordure des grandes plaques.

Incidents notés au cours de ce traitement:
- Le 17.6.68, hyperplaquettose à 500.000
- le 21.6.68, hyperplaquettose à 320.000
- Le 28.6.68 thrombopénie à 50.000
et anémie survenant bien après l'arrêt du traitement par l'Imuran.
- le 18.7 : G.R. 2.500.000
- le 26.8 : G.R. 1.750.000 - Transfusions

o

Cas N°19 - Mr. P.. Bernard, 32 ans

L'affection remontait à 1960. En décembre on notait surtout une attaque importante des extrémités. Le traitement s'est échelonné sur sept semaines, les doses variant de 1 à 6 comp. d'Imurel par jour. Les résultats furent progressifs et très nets à partir du 9.5.69.
- Le traitement local fut constamment associé à la thérapeutique.

o

Cas N°20 - Mr. T.. Louis, 69 ans

Apparition des premières lésions en 59-60. A cette époque, traitement par corticothérapie ayant entraîné un blanchiment, mais à l'origine d'accidents digestifs : hématémèse .

- De 61 à 68 persistance de quelques éléments cutanés.
- En 68, nouvelle poussée avec érythrodermie
- 3 mois d'hospitalisation sans résultat.
- le 27.1.69 : 1 comp./jour d'Imurel
- le 1.2.69 : 2 comp./jour d'Imurel
- le 3.2.69 : G.B. 8.400
- le 5.2.69 : Légère amélioration - 3 comp./jour.
- le 10.2.69 : 4 comp./jour, le 15.2.:5 comp./jour.
- le 19.2. : amélioration nette, diminution de l'érythème, apparition d'intervalles de peau saine.
- le 20.2.69 : 6 comp./jour
- le 6.3.69 : desquamation furfuracée sur léger érythème . G.B. 3.200 - 3 comp.par jour.
- le 20.3.69 : arrêt du traitement, leucopénie G.B. 2.200
- le 3.4.69 : bon état cutané, douleurs articulaires - 1 comp./jour tous les deux jours.
- le 10.4.69 : petite récidive : I comp./jour
- du 8.5 au 3.7 : de 2 à 3 comp./jour
- le 10.7.69 : amélioration : 4 comp./jour
- le 17.7.69 : leucopénie : G.B. 2.600

Commentaires:

- Disparition rapide de l'érythrodermie qui résistait à tout depuis 3 mois. Puis effets certains sur le psoriasis réapparu. Mais des doses importantes semblent nécessaires, faute de quoi surviennent les récidives.

RESULTATS (voir Tableau II)

Ils se résument ainsi:

- 20 malades traités
- 19 malades améliorés.

Le début de l'amélioration est apparu de 7 jours (minimum) à 2 mois (maximum) après le début du traitement, avec une dominante de 15 à 20 jours.

Le délai d'amélioration maximale est également très variable de 1 mois à 8 mois avec une dominante de 1 mois pour les hommes, de 6 semaines pour les femmes.

Le degré d'amélioration maximale a été de quatre types.

T Y P E I- Le blanchiment complet dans quatre cas. Nos deux malades (1 homme et 1 femme) dont l'amélioration a été la plus lente à commencer et à atteindre son maximum (huit mois) ont obtenu les blanchiments les plus complets.

T Y P E II- Le blanchiment presque complet fréquent (6 cas). Il reste souvent en quelques rares points, soit de petits éléments isolés soit de petits segments arciformes résiduels en bordure des plaques.

T Y P E III- L'amélioration importante mais incomplète, laissant une ou plusieurs zones résiduelles surtout aux membres inférieurs. Ce fût le cas de l'érythrodermie jamais influencée auparavant par aucun traitement.

T Y P E IV- Enfin nous considérons comme échec 1 cas dans lequel au bout de 2 mois 1/2 nous n'avions pas observé de disparition d'éléments, mais seulement leur atténuation.

COMMENTAIRES - TABLEAU II

Ce tableau donne une impression très favorable mais qu'il ne faut pas surestimer. Au cours des cures itératives la survenue de signes d'intolérance a parfois conduit à baisser la posologie, ce qui a entraîné des réprises évolutives (2 cas très nets).
En outre, même chez un malade blanchi et poursuivant son traitement on voit de temps en temps réapparaître quelques éléments.

TABLEAU II - R E S U L T A T S DU T R A I T E M E N T

	Hommes	Femmes	Total
Début de l'amélioration extrêmes dominante	10 j. - 5 s. 15 - 20 j.	10 j - 2 m. 15 - 20 j.	
Maximum de l'amélioration extrêmes dominante	1 m. - 4 m. 1 mois	1 m.- 8 m. 1 mois 1/2	
blanchiment complet	1	3 dont 2 pustul.	4
blanchiment presque complet	4	2	6
résultats bons mais incomplets	6	3	9
échec	0	1	1
	11	9	20
rebond après arrêt	0	0	0
reprise après arrêt au bout de dominante	qq.semaines	qq.semaines	

TABLEAU III

	Hommes	Femmes	Total
Accidents hématologiques			
Anémie	2	3	5
Leucopénie	10	4	14
Thrombopénie	1	0	1
Thrombocytose 5000.000	2	1	3
Intolérance digestive	1	2	3
Infarctus du myocarde	1	0	1

COMMENTAIRES

- Ainsi l'azathioprine s'est révélée au cours de ces essais thérapeutiques, être un traitement d'efficacité rapide au cours du psoriasis.

Les résultats sont comparables à ceux obtenus avec le méthotrexate, bien que l'amélioration soit un peu plus lente à obtenir.

TOLERANCE

- Des incidents le plus souvent biologiques et mineurs ont été observés fréquemment; seuls trois malades sur 20 n'en ont eu aucun au cours de leur traitement.

- Incidents hématologiques

Ce sont les plus fréquents, ils imposent une surveillance hebdomadaire; avant tout la leucopénie, l'anémie et la thrombocytose.

- la leucopénie est fréquente, elle fut retrouvée chez 10 hommes sur 11, chez 4 femmes sur 9. Parfois précédée d'une leucocytose inférieure à 10.000 en début de traitement, mais elle est légère, en général pas inférieure à 2.500 G.B., permettant la reprise ultérieure du traitement.

Elle s'accompagne rarement d'une inversion de la formule blanche, retrouvée cependant dans deux cas, avec 22 % et 25 % de granulocytes.

Par deux fois, elle s'est majorée malgré l'arrêt du traitement ou la diminution de la dose présente, mais elle s'est ensuite corrigée spontanément en un mois.

- Une éosinophilie est fréquente: 6 à 8 %

- L'anémie n'est pas exceptionnelle, elle fut observée chez 2 hommes et 3 femmes, le plus souvent modérée, au dessus de3 millions. Il ne s'agissait pas d'une anémie hémolytique; une macrocytose la précédant parfois. Sur ces cinq cas, quatre anémies légères ont conduit à arrêter le traitement par prudence.

Elles se sont rapidement réparées; dans un cas cependant, l'anémie a été sérieuse et surtout a continué à s'aggraver après l'arrêt du traitement: ne cédant complètement qu'avec trois transfusions; c'est le seul incident hématologique sérieux observé.

- Enfin le rentissement de l'Azathioprine sur les plaquettes a été fréquent, ne s'accompagnant jamais de traduction clinique. Il s'agissait d'une hyperplaquettose modérée, dépassant 500.000 dans trois cas (dont une fois 600.000).

Chez un de ces malades la thrombocytose a été suivie d'une thrombopénie sévère à 30.000 qui a cédé à l'arrêt du traitement.

- Sur le plan hématologique, les incidents sont donc fréquents avec l'Azathioprine, mais n'aboutissent pas, semble-t-il, à des phénomènes graves irréversibles comme l'aplasie médullaire retrouvée avec le Méthotrexate.

Cette opinion semble corroborée par les résultats des spécialistes de la transplantation rénale.

- Intolérance digestive

Observée dans trois cas, elle survint à la 5ème semaine et au 2ème mois, intolérance absolue avec nausées, vomissements, s'installant brusquement, et réapparaissant après chaque ingestion de comprimés. Les troubles cédèrent immédiatement à l'arrêt du traitement.

- Un infarctus du myocarde se produisit chez l'un des malades, lors de la 5ème semaine de la 3ème cure, il n'avait pas été constaté d'hyper-plaquettose dans ce cas. La survenue de cet accident semble sans rapport avec le traitement.

- Plus récemment, un des malades, M. T.. cas n°20, obèse, insuffisant cardio-vasculaire

est décédé lors d'une O.A.P. au cours d'une grippe sévère.

- Il ne fut jamais observé de lésions cutanéo-muqueuses et en particulier pas d'ulcérations.

- En ce qui concerne la tolérance, les incidents et accidents graves provoqués par le Méthotrexate dans les domaines
  - cutanéo-muqueux
  - hématologiques

ne sont pas retrouvés. Mais notre série est courte.

- Tolérance hépatique

Elle demande plus de réserve. Des accidents graves, dont certains mortels après traitement prolongé par l'Imuran et la corticothérapie ont été signalés chez les transplantés rénaux sans déficience hépatique antérieure.

- Un malade de Broca, Mr.B.. Adrien, 68 ans atteint d'un psoriasis des plus rebelles depuis 42 ans, et mis au traitement récemment en décembre 1969, à la dose de 4 comp. d'Imurel par jour, a présenté au bout de 3 semaines, un ictère d'installation progressive avec hépatomégalieassez importante (17 cm sur la ligne mamelonnaire) avec transaminases modérément élevées et tests de floculation normaux.

La ponction-biopsie montrant une fibrose mutilante associée à des signes de souffrance hépatocytaire et à des remaniements inflammatoires majeurs, ainsi qu'une stéatose macrovésiculaire relativement importante. L'évolution fut cependant rapidement favorable. Les gastro-entérologues consultés émirent plusieurs hypothèses.

- Excluant une hépatite épidémique ou de la seringue car si elles sont susceptibles de donner une sclérose hépatique, elle s'accom-

pagne d'une atrophie et non d'une hépatomégalie.

- Evoquant l'existence d'une sclérose antérieure au traitement sur la présence de stéatose au niveau des hépatocytes.

- Tenant pour probable l'intervention de l'Imurel dans la genèse de l'ictère.

Le risque d'hépato-toxicité paraît donc réel au cours du traitement par l'Imurel.

Cela doit inciter à ne pas soumettre à ce traitement les sujets présentant une hépatomégalichimique, même lors de tests hépatiques normaux; et à surveiller les épreuves fonctionnelles lors du traitement afin d'interrompre les thérapeutiques à la moindre anomalie biologique.

- Discussions des indications

Si les résultats thérapeutiques sont certains, les incidents ne sont pas négligeables bien que moins graves que pour le Méthotrexate

La nécessité d'un traitement continu semble s'imposer.

Les formes sévères érythrodermiques et les psoriasis pustuleux en seront donc les indications de choix.

Dans les psoriasis très étendus et rebelles s'accompagnant d'un retentissement psychologique notoire, l'Azathioprine ne sera employée qu'après l'échec de toutes les thérapeutiques classiques.

CONCLUSIONS

-:-

L'utilisation des immunodépresseurs au cours du psoriasis est encore récente, et nous ne connaissons pas avec exactitude leur mode d'action.

Notre but était d'exposer les conditions d'emploi de l'Azathioprine dans cette affection ainsi que les résultats obtenus chez 20 malades.

L'Azathioprine ne sera utilisée qu'au cours de formes sévères résistant aux traitements classiques; en tenant compte des contre-indications personnelles et d'ordre général.

Mais parmi les thérapeutiques d'exception, elle peut prétendre à une place de choix. Son efficacité ne peut être mise en doute et soutient la comparaison avec le Méthotrexate sans en présenter certains risques.

Chez nos malades, nous avons obtenu dans le plus grande nombre de cas un blanchiment parfois complet, d'autres fois incomplet mais satisfaisant. La récidive fût habituellement rapide après l'arrêt du traitement, mais sans phénomène de rebond. Les incidents furent fréquents surtout d'ordre hématologique et digestif obligeant souvent à réduire la posologie ou à en interrompre l'emploi.

Un recul de quelques années, l'accumulation d'observations, la standardisation de la conduite thérapeutique permettront de poursuivre en prescription dans des conditions plus rigoureuses et en encourant de moindres risques.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : DEGOS

Vu :
Le Doyen :
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

Pour le Psoriasis

BARRIERE H.
Le Psoriasis
Vie Médicale fév.1970, 3, p.923

BAZEX A.
Place du Psoriasis parmi les affections dermatologiques
Vie Médicale fév. 1970, 3, p.915

CIVATTE J.
Histopathologie cutanée
Ed. Méd. Flammarion

DEGOS R.
Traité de dermatologie
Ed. Méd. Flammarion

DUPERRAT B.
Précis de Dermatologie
Edition Masson

FARBER E.M. et COX A.J.
The biology of Psoriasis
Jour. of Inv. Derm. 1967 vol.49 n°1

FRY L.
The nature of Psoriasis
Brit. Jal. of Derm. n°12 déc.68 p.833

GARELLY E.
Diagnostic histologique du Psoriasis
Vie Médicale fév.1970, 3, p.935

HURIEZ C.
Encyclopédie Méd. Chir. Dermatologie

Pour les Immunodépresseurs

AMIEL J.L.
Immunodépresseurs chimiques et transplantations d'organes
Presse Méd. 1967, 75, n°19

Azathioprine(Imuran)
Brit. Méd. Journal 3 déc. 1966, 2, 5526

BACH J.F.
Les Immunodépresseurs
Vie Méd. déc.1969, 50, 180

BERNARD J.
Traitement actuel des leucoses aiguës
Presse Méd. 1968, 19, p.719-730.

BOWEN and al.
J.A.M.A. 1966, 195, 460

BROWN J. & PERRY H.O.
Pityriasis rubra-pilaris: treatment with folic acid antagonists
Arch. Derm. 1966, 94, p.636/38

CAPRILLI R. & col.
II. Policlinico 1966, 73, 349.

CORLEY C.C., LESSNER H.E. & W.E. LARSEN
Azathioprine therapy of auto-immune diseases
Am. J. Méd. sept.66, 41, p.404

CROMPTON D.C.
Aust. and N.Z. J. Surg. 1968, 38, 143

DENIS J.J. & BROWN C.S.
Thioguanine in the treatment of certain auto-immune diseases
Am. J. Méd. 1964, 37

ESTERLY N.B. & MAXWELL E.
Nonbullous congénital ichtyosiform erythroderma, a case treated with Méthotrexate
Pédiatrics 1968, 41, p.120/22

FARBER G.A., FORSHNER J.G. & O'QUINN S.E.
Reiter's syndrom treatment with Méthotrexate.

FRY L. & MAC MINN R.M.
The action of chemotherapeutic agents on psoriatic épidermis
Br.J.Derm. 1968, 80, p.373

GILLIBRAND P.N.
Traitement du lupus érythémateux disséminé par l'azathioprine au cours de la grossesse
Proc. Roy. soc. méd. sept. 1966, 59, n° 9 p.834

GIRARD P.F., AIMARD G. & H. PELLET
Thérapeutique immuno-dépressive en neurologie
Presse Méd. 1967, 75 n°19

GOGGEL K.H.
Third liver symposium Vulpera (Switz)

GOLDSTEIN G.
Traitement de l'Hépatite lupoïde par la 6 M.P. et l'azathioprine
Gut. 1965, 6, 103

GOLDSTEIN G.
Traitement de la dermato-myosite par la 6 M.P. et l'azathioprine
Méd. J. Australia 15 mai 1965, 52 n°20 p.715/17

GUBNER R. and col.
Thérapeutic suppression of tissue reactivity effect of aminoptérin in rheumatoïd arthritis and psoriasis
Am. J. Sci. 1951, 221, p.176/82

HEWITT J., ESCANDE J.P., LEIBOWITCH M. & P. FRANCESCHINI
Le traitement du psoriasis par l'azathioprine
Rapport à la Réunion de Nancy du 11 nov. 1969 (à paraître Bull. Soc.. Sypt..Derm)

JANSEN G.T. & col.
Sclérodermie généralisée. Traitement par immuno-suppresseurs (Azathioprine)
Arch. Derm. juin 1968, 97, n°6, p.690/98

KAHN M.F.
Les immunodépresseurs dans les affections rhumatismales
Presse Méd. 1967, 75, n°23, p.1181

KAPLAN S.R. & col.
New Eng. J. Méd. 278, 239

KRAVETZ R.E. & T. BALSAM
Traitement du Psoriasis par la 6 M.P.
Arch. of Derm. oct. 1961, 84, p.597/600

LAGRUE G., BARIETY J., HALPERN B. & P. MILLIEZ
Les Immunodépresseurs en néphrologie
essais de traitement des glomérulopathies chroniques primitives
Presse Méd. 1967, 75, n°35, p.1770.

LAGRUE G., BARIETY J., CANLORBE P., VASSAL J. & P. MILLIEZ
La chimiothérapie dite immunodépressive dans les syndromes néphrotiques primitifs de l'enfant
Presse Méd. 1967, 75, n°35, p.1773

LAMBERT P.H. & SALMON J.
Acta Clinica Belgica 1966, 21, 171

LEONARDI G., ERDERMIR M. & F. HERMANN
Utilisation du Méthotrexate dans le traitement des dermatoses
C.R des journées de la Soc. Allemande de derm. Fribourg, oct.1965, in der Hautarzt 1967, 9, p.431

LESKI M., KREIS H., DESCAMPS B. & J. CROSNIER
Les complications extra-rénales des transplantations du rein.
Extraits des actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker 1969, Ed. Flammarion

LIEVRE J.A. & J.P. CAMUS
Polyarthrite rhumatoïde traitée par l'azathioprine
Presse méd. 1967, 75, 4

LORENZEN I. & A. VIDEBAECK
Lancet 1965, 2, p.558

MATHE G.
L'immunodépression par l'irradiation totale et les cyto-statiques chimiques
Le Concours méd. 4.1.1969

MESHAKA G., JACQUILLAT C. & Y. SULTAN
Les immunodépresseurs en hématologie
Presse Méd. 1965, 75, n°32

MIKOL C.
Indications des médicaments cyto-statiques en dermatologie
Presse Méd. 1967, 75, 28, p.1458

MIKOL C., RENOUX M. & M. MORNET
Les thérapeutiques immunosupressives et leurs indications
Revue du Prat. 21.12.1967, 17, n°33

MULLINS J.F., MABERRY J.D. & P.J. STONE
Reiter's syndrom treated with folic acid antagonists
Arch. of Derm. 1966, 94, p.335/39

NORTON W.L. & col.
Arch. Int. Méd. 1968, 21, 554

OSWALD F.H.
An unusual side effects of aminoptérin in treatment of psoriasis vulgaris
Dermatologica 1958, 136, 4, p.273/76

RAYBAUD C.
Utilisation des immunodépresseurs en pédiatrie
Marseille Méd. 1967 n°5

REES R.B. & JACOBITZ
Méthotrexate in psoriasis
the Lancet 1968, I, p.1251

ROSSELET & col.
Schweiz. Méd. Wschr. 1968, 98; p.617

RYAN & VICKERS
Psoriasis and folic acid antagonists
Br. J. Derm. 1966, 78, p.612

SALTIEL J.C. & J. HAZARD
Surveillance d'un traitement par les immunodépresseurs
Vie Méd. 1969 Janv. Thérap.

SARLES H.E., THOMAS F.D. & Col.
A review of the actions and effects of immunosuppressive drugs
Texas Reports on Biology and Méd. vol.27 n°2, summer 69

SCHIRREN C.G.
Antimétabolite dans le traitement de la dermatomyosite
Arch. Kl. Exp. Derm. 1966, 227, N°I, p. 371/76.

SCHWARTZ R. & W. DAMESHEK
The treatment of auto-immun-hemolytic anemia with 6 M.P. and thioguanine
Blood, vol.19 N°4 1962

SHIRAGAMI A. & Col.
Rinshokagaku, 1968, 4, p.1446

SOLERE J.C.
Le méthotrexate dans le psoriasis à propos de 14 cas
Thèse, Paris 1968

WADA M. & col.
Symposium on Imuran, Osaka
Japan , 16 th august 1967

-:-